



(19)

(11) Publication number: **2001104487 A**

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 11285478

(51) Intl. Cl.: A61M 25/00

(22) Application date: 06.10.99

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: 17.04.01

(84) Designated contracting
states:

(71) Applicant: KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(72) Inventor: MIKI SHOGO
NAKANO RYOJI
MAEDA HIROMI

(74) Representative:

(54) DRUG INJECTION CATHETER

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a drug injection catheter which is effectively used for a medical treatment method wherein the formation of a new blood vessel is accelerated in an occluded cardiac muscle in the vicinity of a lesion, e.g. a medical treatment such as a bypass blood circulation path is generated in the vicinity of the occluded blood vessel of the lesion by introducing a gene such as bFGF(basic fibroblast growth factor), VEGF(vessel endothelial cell growth factor) or HGF(hepatocyte growth factor), regarding the medical treatment of an ischemic cardiac disorder of coronary artery such as a cardiac infarction or an angina, i.e., the medical treatment of an occlusion of coronary artery.

SOLUTION: The shaft which constitutes this drug injection catheter comprises a double tube of an internal tube and an external tube. In this case, the internal tube has a sliding function to the external tube. At the same time, an injection needle is provided at the outermost tip end section of the internal tube. Then, at the catheter at-hand end, a mechanism, which pushes forward the internal tube to the external tube by a specified length, is provided.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-104487

(P2001-104487A)

(43)公開日 平成13年4月17日(2001.4.17)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト*(参考)
A 6 1 M 25/00	4 0 5	A 6 1 M 25/00	4 0 5 H
	3 0 6		3 0 6 D
	3 1 2		3 1 2
	3 1 4		3 1 4

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 7 頁)

(21)出願番号	特願平11-285478	(71)出願人	000000941 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(22)出願日	平成11年10月6日(1999.10.6)	(72)発明者	三木 章伍 大阪府吹田市山田西2丁目8番A9-706
		(72)発明者	中野 良二 大阪府摂津市島飼西5-2-23
		(72)発明者	前田 博巳 京都府宇治市五ヶ庄芝ノ東20-61

(54)【発明の名称】 薬剤注入カテーテル

(57)【要約】

【課題】 心筋梗塞や狭心症などの冠動脈の虚血性心疾患、即ち冠動脈閉塞の治療に関して、閉塞した病変部近傍の心筋に新たな血管の新生を促すような治療方法、例えばbFGF（塩基性線維芽細胞成長因子）やVEGF（血管内皮細胞増殖因子）、HGF（肝細胞増殖因子）などの遺伝子を導入し、閉塞した病変部の血管近傍に側副血行路を生成させるような治療に用いられる有効なデバイスは現在存在しない状況である。

【解決手段】 カテーテルを構成するシャフトが内管と外管の2重管からなり、内管が外管に対して摺動する機能を有すると共に、内管の最先端部に注射針を有し、カテーテル手元端に内管を所定長さ外管に対して先端側に押し進める機構を有することを特長とする薬剤注入カテーテルを用いることにより達成される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カテーテルを構成するシャフトが内管と外管の2重管からなり、内管が外管に対して摺動する機能を有すると共に、内管の最先端部に注射針を有し、カテーテル手元端に内管を所定長さ外管に対して先端側に押し進める機構を有することを特徴とする薬剤注入カテーテル。

【請求項2】 前記内管もしくは前記外管、または前記内管と前記外管の両方の長手方向の少なくとも30%以上が曲げ弾性率1.2GPa以上の高弾性の材料からなることを特徴とする請求項1記載の薬剤注入カテーテル。

【請求項3】 前記内管もしくは前記外管、または前記内管と前記外管の両方が、ポリイミドチューブ、超弾性金属チューブ、ステンレスチューブのいずれかからなることを特徴とする請求項1または2記載の薬剤注入カテーテル。

【請求項4】 前記外管の最先端部分に、体内組織を傷つけないようなクッション材を有することを特徴とする請求項1～3の何れか1項に記載の薬剤注入カテーテル。

【請求項5】 前記カテーテルシャフトの先端部分に、X線不透過マーカーを長手方向に渡って1個または複数個付与したことを特徴とする請求項1～4の何れか1項に記載の薬剤注入カテーテル。

【請求項6】 前記カテーテルの先端部分が、最先端より5mmから50mmの部分で任意の形状に曲げられており、その最先端部分のカテーテル中心軸方向と、カテーテルシャフト本体の中心軸とが形成する角度が10度から90度であることを特徴とする請求項1～5の何れか1項に記載の薬剤注入カテーテル。

【請求項7】 前記内管と前記外管の間をフラッシングする機能を有することを特徴とする請求項1～6の何れか1項に記載の薬剤注入カテーテル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、経皮的経管的に体内に導入され、体内の局所部分に対して薬剤を注入するカテーテルに係わり、さらに詳細には心筋梗塞や狭心症などの冠動脈の虚血性心疾患、即ち冠動脈の閉塞を治療することを目的とし、心臓の心室内部から心筋に対して治療用の遺伝子を含む薬剤を注入するカテーテルに関する。

【0002】

【従来の技術】現在、心筋梗塞や狭心症の原因となる冠動脈の閉塞に対しては、経皮的経管的に導入されたカテーテルを用いて冠動脈の狭窄部を拡張して治療されることが一般的である。このような治療は、経皮的経管的冠動脈形成術(PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)と言われている。そして、冠動脈の

狭窄部を拡張するためのカテーテルとして、先端にバルーンが付与されたPTCAバルーンカテーテルが用いられている。さらに、拡張した狭窄部の状態を保持するためのステント(血管内膜剥離などが生じた場合の緊急処置として血流量を確保するため、もしくは、再度の狭窄発生を防止するために、狭窄部を拡張した後に留置する金属製のメッシュやコイル)なども近年多く用いられるようになってきた。

【0003】しかしながら、PTCAバルーンカテーテルで拡張した狭窄部が再び閉塞してしまう場合も多く、ステントを用いた場合でも2割～3割の再狭窄を生じてしまうのが現状である。特に小血管を対象としたステントの留置に関しては再狭窄が生じる率が高く、有効な治療手段が無いのが現状である。現在、PTCAとしては、小径の血管に対する治療と、ステント内で生じた再狭窄の治療をどのようにするべきか検討されているところである。

【0004】また、PTCAを行っても慢性的に再狭窄を繰り返すような病変や、もともとPTCAが困難な難易度の高い慢性完全閉塞病変に対しては、外科による手術での治療が一般的になっている。しかし、外科的な手術は開胸を伴うことが大半で患者にとっての体力的な負担が大きく、患者が高齢者の場合は大きな危険を伴ってしまう。

【0005】これらの小径血管の病変に対する治療、ステント内狭窄に対する治療、慢性的に再狭窄を繰り返す病変に対する治療、PTCAが困難な慢性完全閉塞病変に対する治療方法として、現在、放射線による治療や遺伝子を用いた治療が期待されている。

【0006】放射線による治療は、経皮的経管的に導入されたカテーテルを用いて、その内腔を通してβ線源やγ線源を病変部までデリバリーし、病変部に対して放射線を照射して血管内皮細胞の増殖を抑制しようとするものである。放射線治療に関してはその効果が調べられているところであり、また放射線源の取り扱いや病変部までのデリバリーの仕方などについて検討されている状況である。

【0007】一方、遺伝子を用いた治療方法は、閉塞した病変部近傍の心筋に新たな血管の新生を促すような遺伝子を導入することにより、閉塞した病変部の血管近傍に側副血行路を生成させるような方法が検討されている。血管の新生を促す遺伝子としては、bFGF(塩基性線維芽細胞成長因子)やVEGF(血管内皮細胞増殖因子)、HGF(肝細胞増殖因子)などが用いられて検討されている。

【0008】これらの内、放射線治療用のカテーテルについては種々の検討がなされ、治療ができるような状況になっているが、患者や術者の放射線による被曝を低減するために、放射線治療を行うための装置は複雑で大きかりなものになっている。これに対して、遺伝子治療は

比較的簡単なデバイスで治療できるが、現時点で有効なデバイスは存在しない状況である。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】そこで、これらの状況を鑑み本発明が解決しようとするところは、複雑な装置を用いることなく、さらに患者の体力的な負担を軽減するために、外科的な治療を行わずに経皮的経管的に病変部の治療が出来る遺伝子治療を対象とし、病変部近傍に新生血管を促すような遺伝子を含む薬剤を局所的に注入することが出来る薬剤注入カテーテルを提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決すべく、本発明にかかるカテーテルは、カテーテルを構成するシャフトが内管と外管の2重構造からなり、内管が外管に対して摺動する機能を有すると共に、内管の最先端部に注射針を有し、カテーテル手元に内管を所定長さ外管に対して先端側に押し進める機能を有することを特徴とするものである。

【0011】本発明は大きく分類すると、内管、外管、注射針、ハブ部分から構成される。内管と外管は2重管構造であり、内管が外管に対して摺動する機能を有する。前記内管の最先端部分には注射針を有しており、前記注射針は前記外管内の先端部付近に収納でき、前記摺動機能により、前記注射針を前記外管内に収納した状態から、飛出した状態にすることが可能である。前記摺動機能は外管の手元端に固定されたハブの内部に、内管が接続されたピストン部分を設け、ハブに対してピストン部分を操作することで可能としている。前記内管により構成されるルーメン（以下、薬剤注入ルーメンと記載する）はハブ中のピストン部分に連通しており、術者が手元から薬剤を注入することができる。また、前記内管と前記外管との間に形成されるルーメン（以下、フラッシングルーメン）をハブに連通させることもできる。この場合、術者は手元から前記フラッシングルーメンにヘパリン等の血栓防止剤を注入することが可能であり、前記内管と前記外管の間に生成しやすい血栓を防止することができる。たとえば先端部分の内管と外管の間に血栓が生成した場合でも、一旦カテーテルを体外に取り出して、再度フラッシングすることで、カテーテル先端部分に生じた血栓を除去することができる。

【0012】本発明にかかるカテーテルは、前記カテーテル先端に設けられた注射針を病変部位である体内の局所的な部分に経皮的経管的に配置することから、屈曲した血管内を進む際、血管壁や心室壁などの体内組織を傷つけないよう安全にデリバリーするためのある程度の柔軟性と、屈曲した血管や急激に角度が変化する血管内を進む際に生じる抵抗に反して病変部位へ進めるために、手元の力を先端へ伝えるためのある程度の弾性が必要である。さらに、カテーテル先端側は屈曲した血管を通

て心室内より病変部近傍へ配置されるため、手元側よりも柔軟性が要求され、逆に手元側は先端側へ十分な力を伝達できる剛性が必要である。従って、本発明にかかるカテーテルの内管および外管は、先端側に対して手元側が高弾性の材料からなることが好ましく、さらに、前記内管と前記外管の長手方向の少なくとも30%以上の長さにわたって手元側の曲げ弾性率1.2GPa以上の高弾性材料からなることが好ましく、さらに好ましくは、前記内管と前記外管の長手方向の少なくとも50%以上長さにわたって手元側の曲げ弾性率3.0GPa以上の高弾性材料からなる。

【0013】前記内管と前記外管の長手方向の弾性が変化する箇所は、内管と外管で長手方向に同一箇所でもよく、長手方向に異なる箇所でもよい。なお、遺伝子を含む薬剤を注入する際は、カテーテルを心室壁の心筋に押しつけて穿針を行うが、カテーテルの弾性が低いと、目的とする病変部近傍に遺伝子を含む薬剤を注入する際に安定的に注入できず、注入時に針が心筋より外れてしまうことがある。この点からもシャフトの少なくとも30%以上の曲げ弾性率は1.2GPa以上の高弾性材料であることが求められる。

【0014】前記内管および前記外管は、例えば、ポリイミド、超弾性金属、ステンレス等の高弾性の材料で作製することが可能であるが、本発明を実現する材料は、上記材料に限定されるものではなく、所望の弾性を有するプラスチック、金属材料等の材料を用いることも可能であり、またそれらの組み合わせによって形成されるチューブを用いることも可能である。組み合わせによって形成されるチューブの例としては、金属の編み組線を樹脂の中に埋め込んだものや、金属からなるコイルを樹脂の中に埋め込んだもの等がある。

【0015】本発明のカテーテルを目的病変部位まで押し進める際、屈曲した血管などを通る場合など、カテーテル先端部分で血管壁を傷つけてしまう場合がある。また、目標とする病変部位に対してカテーテルを押しつけた状態で注射針を飛出させて心筋に穿針する際に心室壁を傷つけてしまうことがある。これらの問題を解決するためにカテーテルの最先端部にクッション材を設けることもできる。クッション材はカテーテル外管と比較して低弾性率の材料からできており、例えば、カテーテルの外管最先端部分に管状に設けることが可能である。クッション材としては、ショア硬度で60D以下の材質が好ましく、熱可塑性のエラストマー、例えばポリウレタンエラストマーやポリアミドエラストマー、ポリオレフィンエラストマーが好ましい。

【0016】本発明のカテーテルは、目的病変部位に正確に遺伝子を含む薬剤を注入することが要求される。この問題は、前記カテーテルに設けられた注射針もしくはカテーテルの先端部付近にX線不透過マーカーを付与し、X線透視下で位置を確認しながら用いることにより

解決できる。前記X線不透過マーカーは、前記カテーテルの内管もしくは外管、または内管、外管の両方に付与することができる。前記X線不透過マーカーは1個、または長手方向にわたって複数個付与される。複数個のX線不透過マーカーを長手方向にわたって付与した場合、前記複数個のX線不透過マーカーの並んでいる方向が、カテーテルの先端部分が向いている方向であることから、前記カテーテルの最先端部分に設けられた注射針を押し進め目的病変部位を穿針する際に、穿針する方向を確認することが可能であり、目的病変をよりの確に穿針することが可能である。前記X線不透過マーカーは、例えば、金、白金、白金ロジウム合金などを用いることができるが、前記材料に限定されるものではない。

【0017】術者がカテーテル内管の最先端部に設けられた注射針を目的病変に穿針する際に、カテーテル先端部付近がカテーテル長手軸方向に対して一定角度に湾曲されていると、術者が注射針を所望の角度としてカテーテルを回転させることにより、正確に目的病変に穿針することが可能となる。最適な湾曲角度および湾曲させる箇所は目的とする病変部位により異なり、湾曲角度はカテーテル軸方向に対して10度から90度、湾曲させる箇所はカテーテル最先端部分より5mmから50mmが適しており、更に好ましくはカテーテル最先端部分より10mmから30mmの部分が適している。即ち、このカテーテル先端部の湾曲角度と湾曲させる箇所は、冠動脈に狭窄が生じている部位によって求められる値が異なる。例えば、心室の奥深くにある末梢の血管に対しては、カテーテル先端を湾曲させる角度は小さく、かつ湾曲させる箇所も先端から短い方がコントロールしやすい。一方、心室の上部の血管に対しては、湾曲させる角度は大きく、湾曲させる箇所も先端から長めの値がコントロールしやすい。しかしながら、心臓の大きさにも個体差があるため、カテーテル先端部の湾曲角度は前述の通り10度から90度、湾曲している箇所はカテーテル最先端部から5mmから50mmが適しているが、更に好ましくはカテーテル最先端部分より10mmから30mmの部分が適している。また、この様にカテーテルを回転させるためには、術者がカテーテル手元付近やハブ部分をもって回転を加えるが、先端部分が所望の角度に回転するためにもシャフト弾性率が重要であり、カテーテルの回転操作のためにも、前述の通りシャフトの弾性率は高い値が求められる。

【0018】本発明のカテーテルは内管が外管に対して摺動する機能を有しているため、前記内管と前記外管にクリアランスを有することとなる。このクリアランスを大きく設けると、手技の際に前記内管と前記外管に形成されるルーメンに血栓を生じる場合があり、内管の摺動機能を低下させてしまう場合がある。このような問題を解決するため、本発明は前記内管と前記外管とから構成される前記ルーメンをカテーテル手元に配置したハブ内

に連通させたフラッシングポートを設け、術者が手元から前記ルーメンに血栓防止剤を注入することを可能とする構造とすることも可能である。

【0019】本発明の内管の最先端部分に設けられた注射針の径サイズは、病変部位への損傷と、術者の薬剤注入時の抵抗、即ち遺伝子を含む薬剤を注入するための時間を考慮すると、19ゲージから32ゲージが好ましく、さらに好ましくは22ゲージ30ゲージ、さらに好ましくは25から28ゲージである。

【0020】通常、本カテーテルはガイド役を行うガイディングカテーテルに沿って心室内に導入されるが、これらのことにより、先端に配置された注射針等で血管壁等を傷つけることなく、目的とする病変部位にカテーテル先端を安全に配置することが可能であり、病変部位に的確に治療用の遺伝子を含む薬剤を注入することが可能となる。

【0021】

【実施例】上記実施形態に基づき、より具体的な実施例について以下に詳説するが、下記実施例のバルーンカテーテルは本発明を何ら限定するものではない。

【0022】（実施例1）カテーテルシャフト1の材料に関しては、外管2に曲げ弾性率3.2GPaのポリイミド、内管3の手元側シャフト3a（全体の長さの70%）に曲げ弾性率180GPaのステンレスチューブを、先端側シャフト3b（30%）に高密度ポリエチレンとポリイミドの2層チューブを用いた。内管3の先端側シャフトの2層チューブは2層の状態に曲げ剛性が2.5GPaになるように調整した。外管の外径は1.1mm、内径は0.9mm、内管の外径は0.8mm、内径は0.5mmで、カテーテルシャフトは全長で135cmになるように調整した。図1に示すように、カテーテル手元端には外管に対して内管を所定量押し出すためのピストン構造を有したハブ部分4があり、そのピストン5には押し出した内管を元に戻すためのバネ機構6と内管と外管の間のスペースを血栓防止剤などでフラッシングできるポート7を有し、さらにピストンの中央には薬剤注入ルーメン8を有する内管が通っており、ピストンの部分には薬剤を注入するルーメンと連通するポート9を有している。なお、手元端のハブとピストンの間に入っているバネ機構は、外管に対して内管を所定量のみ押し出せるような機能も兼ねている。内管の最先端部には長さ6mmの26ゲージの注射針10が取り付けられており、心筋に対して注射しやすくなっている。外管の最先端部にはX線不透過マーカー11を埋め込んだショア硬度49Dの低密度ポリエチレンからなるクッション材12が取り付けられている。また、X線不透過マーカーは先端から約30mmの所にも付与されており、先端側のマーカーと位置関係で、内管最先端部に取り付けられている注射針がどの方向に向いているか確認できるようになっている。X線不透過マーカーの数が多ければ、カ

テールシャフトの向いている方向を確認しやすい。

【0023】（実施例2）図2は実施例1記載のカテーテルシャフトを用い、即ち外管に曲げ弾性率3.2GPaのポリイミド、内管の手元側シャフト（全体の長さの70％）に曲げ弾性率180GPaのステンレスチューブを、先端側シャフト（30％）に高密度ポリエチレンとポリイミドの2層チューブを用い、心臓の心室内から任意の部分に薬剤を注入することが出来るように、カテーテル先端の位置を調整するための曲がり部分をカテーテルシャフトに設けたものである。カテーテル先端の位置を調整するためにはカテーテルを回転させるが、それでも調整できない部分に対してはカテーテル先端の曲がりの大きさを変化させたものを数種類用意して使い分けるようにする。本実施例は、曲がりの部分が先端から40mmとなるような構造となっている。

【0024】（実施例3）カテーテルシャフト31の材料に関しては、外管32の手元側シャフト32a（全体の長さ70％）に曲げ弾性率3.2GPaのポリイミドチューブを、先端側シャフト32b（全体の長さの30％）に曲げ弾性率2GPaのポリイミドチューブを用いた。また内管33の手元側シャフト33a（全体の長さの65％）に曲げ弾性率180GPaのステンレスチューブを、先端側シャフト33b（35％）に高密度ポリエチレンとポリイミドの2層チューブを用いた。内管33の先端側2層チューブは2層の状態に曲げ剛性が2.5GPaになるように調整した。外管の外径は1.1mm、内径は0.9mm、内管の外径は0.8mm、内径は0.5mmで、カテーテルシャフトは全長で135cmになるように調整を行った。

【0025】（実施例4）実施例4は、実施例2、実施例3のカテーテルシャフト先端部のX線不透過マーカを螺旋状のX線不透過材料からなるリボンを巻き付けることで形成した例である。

【0026】

【発明の効果】本発明により、カテーテル先端に配置された注射針やカテーテル自体で心室壁を傷つけることなく、目的とする病変部位近傍にカテーテル先端を安全に

配置することが可能であり、病変部位近傍に的確に遺伝子治療用の薬剤を注入することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1に記載の薬剤注入カテーテルの長手方向の断面を示す。

【図2】実施例2に記載のカテーテルシャフト先端部分に屈曲部を設けた、薬剤注入カテーテルの長手方向の断面を示す。

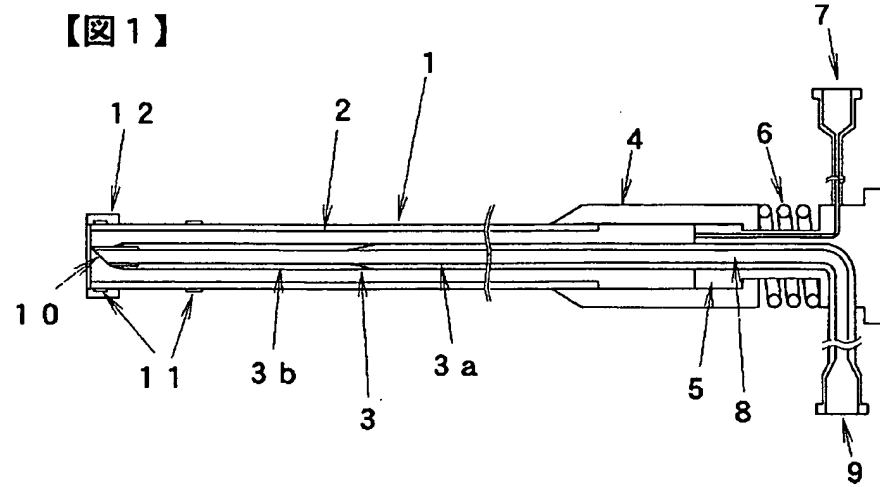
【図3】実施例3に記載の薬剤注入カテーテルの長手方向の断面を示す。

【図4】実施例4に記載の螺旋状X線不透過マーカを用いた薬剤注入カテーテルの先端拡大図を示す。

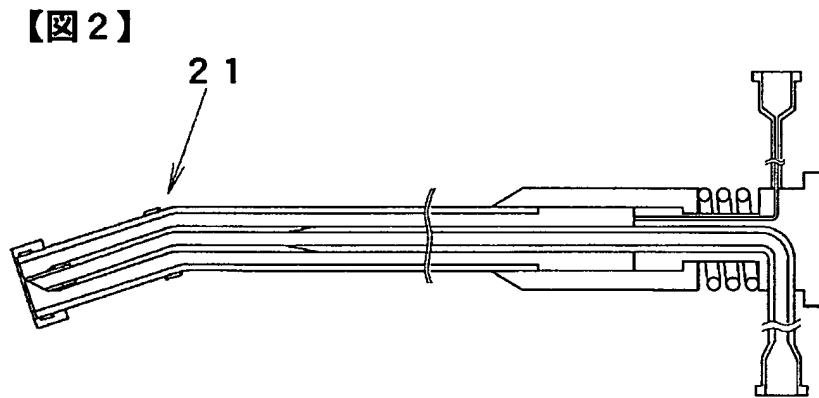
【符号の説明】

- 1 カテーテルシャフト
- 2 外管
- 3 内管
- 3a 手元側内管（近位側）
- 3b 先端側内管（遠位側）
- 4 ハブ
- 5 ピストン
- 6 バネ
- 7 フラッシングポート
- 8 薬剤注入ルーメン
- 9 薬剤注入ポート
- 10 注射針
- 11 X線不透過マーカ
- 12 クッション材
- 21 カテーテル屈曲部
- 31 カテーテルシャフト
- 32 外管
- 32a 手元側外管（近位側）
- 32b 先端側外管（遠位側）
- 33 内管
- 33a 手元側内管（近位側）
- 33b 先端側内管（遠位側）
- 41 螺旋状X線不透過マーカ

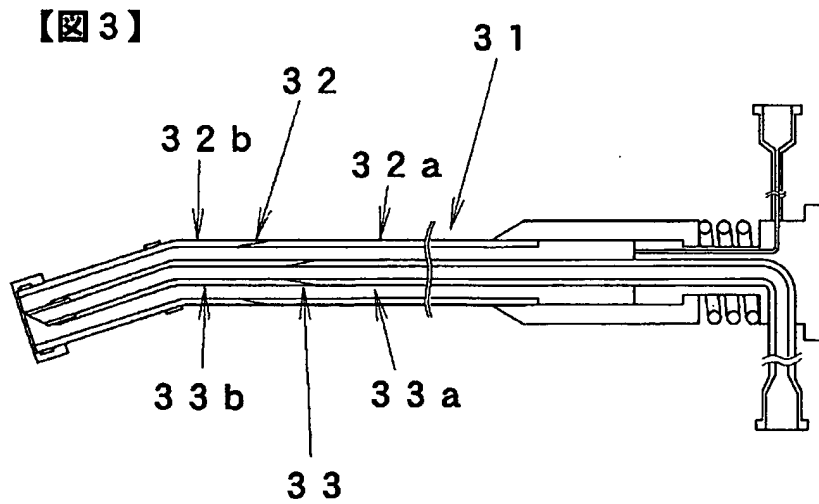
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

